

DIALOG(R)File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat  
(c) 2004 EPO. All rts. reserv.

12841016

Basic Patent (No,Kind,Date): SU 1690368 A1 950820 <No. of Patents: 001>

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applic No	Kind	Date
SU 1690368	A1	950820	SU 4757924	A	890720 (BASIC)

Priority Data (No,Kind,Date):

SU 4757924 A 890720

PATENT FAMILY:

UNION OF THE SOVIET SOCIALIST REPUBLICS (SU)

Patent (No,Kind,Date): SU 1690368 A1 950820

STATISTIC COPOLYMERS AS LOW TOXIC COMPOUNDS HAVING PROLONGED  
HYPOTENSIVE ACTION AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION (English)

Patent Assignee: INST VYSOKOMOLEKULYARNYKH SOED (SU); LENINGPADSKIY  
NII KAPDIOLOGII (SU); INST EVOLYUTIONNOJ FIZIOL IM (SU)

Author (Inventor): VLASOV G P (SU); NADEZHDINA L B (SU); KHARINA M A  
(SU); ANDREEVA E N (SU); SYRENSKIY A V (SU); RUBANOVA N S (SU);  
MANKAUSKENE N V (SU); BALASHOV N V (SU); DOBRYNIN A A (SU)

Priority (No,Kind,Date): SU 4757924 A 890720

Applic (No,Kind,Date): SU 4757924 A 890720

IPC: \* C08G-069/10

CA Abstract No: ; 124(22)298925U

Derwent WPI Acc No: ; C 96-158990

Language of Document: Russian

?

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010662036 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1996-158990/199616

XRAM Acc No: C96-050146

**Statistic copolymers as low-toxic substances with hypotensive activity -  
obtd. by interaction of derivatives of lysine and dopamine in organic  
solvent**

Patent Assignee: AS USSR HIGH MOL WT CPDS INST (ASHI-R); EVOLUTIONARY  
PHYSIOLOGY INST (EVOL-R); LENGD CARDIOLOGY INST (LECA-R)

Inventor: KHARINA M A; NADEZHDINA L B; VLASOV G P

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
SU 1690368	A1	19950820	SU 4757924	A	19890720	199616 B

Priority Applications (No Type Date): SU 4757924 A 19890720

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
SU 1690368	A1		4	C08G-069/10	

Abstract (Basic): SU 1690368 A

The copolymers have formula (I). m:n = 1:1-1:3, and molecular mass  
2000-6500 (k is not defined). The copolymers are obtd. by interaction  
in organic solvent of N-carboxyanhydride-S-Z-L-lysine and carbonate of

dopamine in the molar ratio 1:1-3:1 in triethylamine in equimolar amount to carbonate of dopamine; the reaction prods. are processed in 4-6 N soln. HBr in concentrated acetic acid at room temp. in time of days. The copolymers have an LD50 value of 37-140 mg/kg, and in dose 2-5 mg/kg reduce arterial pressure by 21-46 % with hypotensive activity lasting for 70-240 min.

USE - The statistical copolymers based on lysine and dopamine are used in biochemistry as low-toxic substances with prolonged hypotensive activity.

Dwg.0/0

Title Terms: STATISTICAL; COPOLYMER; LOW; TOXIC; SUBSTANCE; HYPOTENSIVE; ACTIVE; OBTAIN; INTERACT; DERIVATIVE; LYSINE; DOPAMINE; ORGANIC; SOLVENT  
Derwent Class: A23; A96; B04

International Patent Class (Main): C08G-069/10

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A05-F03; A12-W11; B04-C03D; B14-F02B

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* G015 G019 G100 H1 H101 H183 H4 H405 H444 H8 J0 J014 J3 J373 K0 L4  
L463 L499 M280 M312 M315 M323 M332 M342 M343 M349 M373 M381 M393  
M423 M510 M520 M533 M540 M710 M903 M904 P526 Q120 V743 9616-21901-N

Polymer Indexing (PS):

<01>

\*001\* 018; G2324 D01 D11 D10 D19 D18 D31 D76 D50 D65 D89 F31 F30 F39 N-  
5A; G1309 G1296 D01 D63 F44 D11 D10 D50 D86 F09 F07; P0635-R F70  
D01; P1592-R F77 D01; H0022 H0011; H0113 H0011; H0260; H0293; L9999  
L2528 L2506; L9999 L2664 L2506; L9999 L2028; L9999 L2824

\*002\* 018; ND01; ND04; ND09; Q9999 Q8037 Q7987; B9999 B4488 B4466; B9999  
B5094 B4977 B4740; N9999 N6804-R N6655; N9999 N6848 N6655

\*003\* 018; D01; R00278 D01 D11 D10 D50 D83 F70; R01057 G1592 D01 D23 D22  
D31 D46 D50 D76 D84 F34; A999 A475; A999 A771

Generic Compound Numbers: 9616-21901-N

?



(19) **SU** <sup>(11)</sup> **1 690 368** <sup>(13)</sup> **A1**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 08 G 69/10**

STATE COMMITTEE  
FOR INVENTIONS AND DISCOVERIES

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4757924/05, 20.07.1989

(46) Date of publication: 20.08.1995

(71) Applicant:  
Institut vysokomolekuljarnykh soedinenij AN  
SSSR,  
Leningradskij nauchno-issledovatel'skij  
institut kardiologii,  
Institut ehvoljutsionnoj fiziologii im.I.M.Sechenova

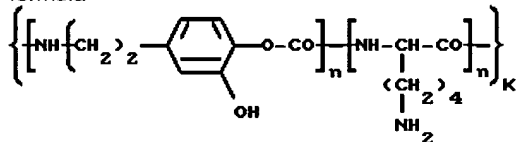
(72) Inventor: Vlasov G.P.,  
Nadezhdina L.B., Kharina M.A., Andreeva  
E.N., Syrenskij A.V., Rubanova  
N.S., Mankauskene N.V., Balashov  
N.V., Dobrynin A.A.

(54) STATISTIC COPOLYMERS AS LOW TOXIC COMPOUNDS HAVING PROLONGED HYPOTENSIVE ACTION AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION

(57) Abstract:

FIELD: high molecular weight compounds.

SUBSTANCE: desired copolymers having formula

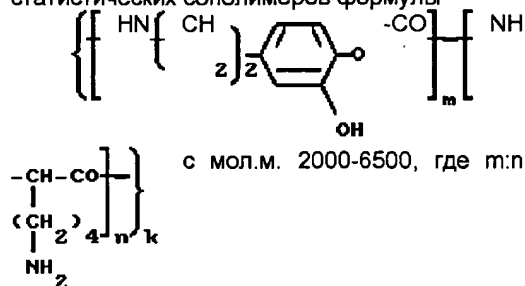


where m:n=1:1-1:3 are prepared by reaction of N-carboxyanhydride-Σ-Z-L-lysine with

carbonate of dihydroxyphenyl alanine at molar ratio 1:1-3:1. The process is carried out in the presence of triethylamine, its quantity being equimolar to quantity of carbonate of dihydroxyphenyl alanine. Then products of reaction are treated by 4.0-6.0 N solution of HBr, the process takes place in glacial acetic acid within day at room temperature. LD<sub>50</sub> of desired copolymers is 37-140 mg/kg at dose 2-5 mg/kg. EFFECT: decreases toxicity of product. 3 cl, 3 tbl

высокомолекулярным соединениям, конкретно к статистическим сополимерам на основе L-лизина и дофамина, и способам их получения, которые могут быть использованы в биохимической практике в качестве низкотоксичных веществ, обладающих пролонгированным гипотензивным действием.

Целью изобретения является синтез статистических сополимеров формулы



1:1 1:3, способных применяться в качестве низкотоксичных веществ, обладающих пролонгированным гипотензивным действием, и способ получения таких статистических сополимеров.

**П р и м е р 1.** 0,87 г (0,0027 моль) N-карбоксиянгидрида  $\Sigma$ -Z-L-лизина растворяют в 8 мл безводного диоксана. К раствору добавляют 0,62 г (0,0027 моль) раствора карбоната дофамина в 17 мл сухого диметилформамида, содержащего 0,38 г (0,0027 моль) триэтиламина.

Смесь оставляют на сутки при комнатной температуре, затем отфильтровывают хлоридат триэтиламина.

Фильтрат выливают в 200 мл сухого эфира. Выпавшее масло трижды переосаждают из метанольного раствора в эфир. Выход сырого продукта 1,32 (98%).

Сырой продукт фракционируют на колонке (30,4 см<sup>2</sup>), заполненной сефадексом ЛШ-60, в растворе диметилформамида. В результате фракционирования отделяют гомополимер L-лизина (10%), вторая фракция целевой сополимер и третья гомополимер дофамина (5%).

Для определения состава сополимера его подвергают кислотному гидролизу в избытке 6 н. HCl (32 ч, 110°C). Количество лизина, рассчитанного в молях, оказалось равным количеству взятого дофамина. Таким образом, можно считать, что молярное соотношение лизина и дофамина равно 50:50, что соответствует соотношению производных лизина и дофамина, введенных в реакцию сополимеризации. Найденное соотношение мономерных звеньев подтверждено данными элементного анализа и спектрофотометрическим определением дофамина по реакции Паули на волне 520 нм по результату цветной реакции с сульфаниловой кислотой.

Из второй реакции сополимера отгоняют растворитель в вакууме, остаток переосаждают из раствора метанола в безводный эфир. Остаток отделяют центрифугированием и обрабатывают 10 мл 4-6 н.раствора HBr в ледяной уксусной кислоте с добавкой 0,5 мл безводного бензола в течение 24 ч при комнатной температуре.

Целевой продукт трижды переосаждают из метанольного раствора в эфир. Остаток

0,32 г.

Молекулярную массу определяют гель-фильтрацией на сефадексе Ж-75 (колонка калибрована стандартами фирмы "Сигма"). Найденная мол.масса составляет 3000-6000.

ИК-спектры вещества характеризуются полосами в области 3400-3200 см<sup>-1</sup>, соответствующими валентным колебаниям NH<sub>2</sub>-групп, в области 1654 см<sup>-1</sup>, соответствующей уретановой группе, в области 1715 см<sup>-1</sup> карбонильной группе, 1602 см<sup>-1</sup> фенольному остатку.

Определение гемодинамического действия синтезированных сополимеров проводились в ЛенНИИ кардиологии Минздрава РСФСР. За 1-2 дня до проведения исследований крысам под общим наркозом вживляли полиэтиленовые катетеры в бедренную артерию и вену для регистрации артериального давления и введения испытуемых веществ.

Эксперименты выполняли в период полного восстановления поведенческой активности животных при отсутствии послеоперационных осложнений.

Исследуемые сополимеры вводили внутривенно в дозах 2-5 мг/кг (в расчете на действующее начало) пяти наркотизированным (уретан, 800 мг/кг, и оксибутират натрия, 800 мг/кг) и девяти ненаркотизированным крысам.

Исходный уровень артериального давления (АД) составляет 100 мм рт.ст. Данные по изменению АД представлены в табл. 2.

Найденное действие предлагаемых сополимеров было подтверждено исследованием влияния сополимеров на сосуды микроциркуляторного русла кроликов. Кроликам давали наркоз (нембутал из расчета 40 мг/кг). Через небольшой разрез передней брюшной стенки извлекали петлю тонкой кишки, которую помещали в термостатируемую ячейку с растворами Рингера-Локка с температурой 38°C, таким образом, чтобы брызжейка легла на световод, находящийся в центре ячейки.

С помощью телевизионного микроскопа ТМ-2 изображение проектируется на экран видеоконтрольного устройства. Диаметр исследуемых микрососудов измеряют методом расщепления телевизионного изображения. Получаемый аналоговый сигнал обрабатывают на ПЭВМ Искра-226 (60-е исполнение).

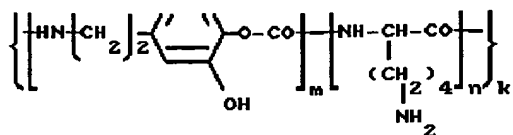
Исследуемые сополимеры наносили с помощью микроинъектора непосредственно в микрососуды. В качестве контроля изучали действия дофамина (ДА).

Действие всех соединений исследовали на 48-50 сосудах 3-7 животных. Статистически достоверные данные представлены в табл.3. (оптимальная доза 0,2 мг или 0,2 · 10<sup>-6</sup> моль/л).

**П р и м е р ы 2-3.** Получение сополимеров осуществляют по методике примера 1. Свойства приведены в табл. 1, 2 и 3.

### Формула изобретения:

1. Статистические сополимеры формулы



с мол.м. 2000-6500, где  $m, n, k \geq 1$ ,  
в качестве низкотоксичных веществ,  
обладающих пролонгированным  
гипотензивным действием.

2. Способ получения статистических  
сополимеров взаимодействием в  
ограниченном растворителе производного  
L-лизина с производным дофамина и

5 кислотой, отличающийся тем, что с целью  
снижения токсичности при сохранении  
пролонгированного гипотензивного эффекта,  
в качестве исходных реагентов используют  
N-карбоксиангидрид  $\Sigma$ -Z-L лизина и карбонат  
10 дофамина, взятые в мольном соотношении 1  
1:31, взаимодействие проводят в присутствии  
эквимольного карбонату дофамина  
количества триэтиламина и обработку  
15 продуктов реакции осуществляют 4-6 н.  
раствором НВч в ледяной уксусной кислоте  
при комнатной температуре в течение суток.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Пример	Молярное соотношение лизина и дофамина	Выход сополимера, %	Характеристика сополимера		
			п:т, аминокислотный анализ	спектрофотометрия	молекулярная масса
1	1:1	24	0,50:0,05 (1,0:1,0)	0,52:0,48 (1,08:1,0)	$(3-6) \cdot 10^3$
2	2:1	26	0,66:0,34 (2,0:1,0)	0,68:0,32 (2,1:1,0)	$(2-6) \cdot 10^3$
3	3:1	26	0,75:0,25 (3,0:1,0)	0,77:0,23 (3,3:1,0)	$(3-6,6) \cdot 10^3$

Таблица 2

Пример	Соединение (м:п)	Действие на изолированные микрососуды			
		Действие	Интервал времени от момента введения		% изменения
			начало, с	конец, мин	
1	Предлагаемый сополимер (1:1)	+	30 с	4 мин	9-43
2	То же (2:1)	+	45 с	5 мин	11-53
3	— (3:1)	+	60 с	6 мин	11-53
4	Дофамин	—	Сразу	2-3 мин	18-39

Примечание. (-) – сужение, (+) – расширение.

15

Таблица 3

Пример	Соединение (м:п)	Доза, мг/кг	Гипотензия		ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
			изменение АД, %	продолжительность, мин	
1	Предлагаемый сополимер (1:1)	2-5	От -35 до -46	180-240	140
2	То же (2:1)	2-5	От -18 до -27	90-120	74

Пример	Соединение (m:n)	Доза, мг/кг	Гипотензия		ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
			изменение АД, %	продолжи- тельность, мин	
3	— (3:1)	2-5	От -21 до -32 + 37	70-90	37
4	Дофамин	5		2-3	—
5	Статистический сопо- лимер L-лизин- L-глутамин к-ты с 2 % ДА	5	-46	360-420	12
6	Дофамин, иммобили- зованный на альде- гиддекстрани	0,4	-50	60	—
7	Фентоламин	0,1	-11	20	—
8	Пентамин	1	-27	45	—

П р и м е ч а н и я. 1. Токсичность соединений определяют по стандартным методикам, т.е. при внутрибрюшинном введении мышам и последующем наблюдении в течение 14 дней. Расчет ЛД<sub>50</sub> проводят по Беренсу.

2. Декстран, являясь полимером бактериального происхождения, неоднороден по молекулярной массе (ММ), при получении альдегиддекстранов возникают дополнительные осложнения при выделении фракций определенного состава ММ; производные декстрана медленней, чем полимеры аминокислотного состава, биodeградируют (последние аналогичны белкам и легко разрушаются ферментами организма).